

Toxicité rénale des inhibiteurs des points de contrôle de l'auto-immunité

Immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity

H. Izzedine*

RÉSUMÉ

L'inhibition du point de contrôle immunitaire a eu un succès clinique majeur en oncologie clinique et un impact sur le paradigme du traitement de nombreux cancers. Les indications de l'immunothérapie se sont progressivement étendues, y compris pour les traitements adjuvants. Les toxicités associées à l'immunothérapie sont bien décrites et peuvent toucher n'importe quel organe du corps humain. La toxicité rénale est multifocale. Outre l'atteinte tubulo-interstitielle (prédominante), l'immunothérapie peut entraîner une atteinte glomérulaire variée et des troubles hydroélectrolytiques. Les mécanismes suggérés incluent l'infiltration lymphocytaire directe de l'interstitium rénal, le dépôt rénal de complexes immuns, une atteinte endothéliale microangiopathique ou la libération cytokinique conduisant à une podocytopathie. Les recommandations actuelles pour le diagnostic et la gestion des effets rénaux de l'immunothérapie ne sont pas optimales, en raison du peu de données disponibles et du manque de compréhension de leur physiopathologie.

Mots-clés : Immunothérapie – Néphrite interstitielle – Glomérulopathie – Insuffisance rénale – Protéinurie – Polyuropolydipsie.

SUMMARY

Immune checkpoint inhibition had a major clinical success in clinical oncology and impacted the treatment paradigm in many cancers. The approval indications for CPI has been progressively expanding, including treatments in the adjuvant setting. Immune-related adverse events (irAEs) are well-described toxicities that are closely associated with CPI therapies and can involve any organ in the human body. Renal toxicity is multifocal. In addition to tubulointerstitial involvement (predominant), immunotherapy can lead to a variety of glomerular damage and electrolytes disorders. Suggested mechanisms include direct renal interstitium lymphocyte infiltration, renal immune complex deposition, microangiopathic endothelial disease, or cytokine release leading to podocytopathy. Current recommendations for diagnosis and management of renal effects are not optimal because of the limited data available and understanding of their pathophysiology.

Keywords: Immunotherapy – Interstitial nephritis – Glomerulopathy – Renal failure – Proteinuria – Polyuropolydipsia.

La réponse immunitaire générée par les inhibiteurs des points de contrôle de l'auto-immunité (IPCI) se complique dans 15 à 90 % des cas d'effets indésirables auto-immuns (dermatite, colite, hypophysite, pneumopathie, diverses endocrinopathies et atteinte rénale) [1]. L'atteinte rénale peut se manifester sous la forme d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), d'une néphrite interstitielle (NI), d'une glomérulopathie (GN), voire de troubles hydroélectrolytiques.

Insuffisance rénale aiguë et troubles électrolytiques

L'incidence globale de l'IRA liée aux IPCI est estimée à 2,2 % (3 695 patients, 0,6 % pour les IRA de grade 3-4) dans des essais cliniques. Une méta-analyse portant

sur 48 essais cliniques avec un inhibiteur de PD-1 rapporte une incidence globale de l'IRA et des troubles électrolytiques de 2,1 et 0,6-1,3 %, respectivement [2]; le risque relatif d'hypocalcémie étant de 1,67 (IC₉₅: 0,89-3,12; p = 0,11). Néanmoins, cette incidence atteint 9,9 à 29,0 % lors de la prescription libre [3]. L'IRA est plus fréquente lors d'une bithérapie par ipilimumab + nivolumab (4,9%) qu'avec l'ipilimumab (2,0 %), le nivolumab (1,9 %) ou le pembrolizumab (1,4 %) en monothérapie [4]. Le risque relatif de l'IRA passe de 1,86 (IC₉₅: 0,95-3,64; p = 0,07) à 4,9 (IC₉₅: 1,57-11,18; p = 0,001) en cas d'association. Ces données suggèrent que, bien que l'incidence de l'IRA induite par les IPCI soit généralement faible, le risque d'IRA augmente avec la thérapie combinée. Un cas d'acidose tubulaire distale sous nivolumab est à signaler [5].

* Service de néphrologie, hôpital privé des Peupliers, Paris.

La néphrite interstitielle aiguë

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est la lésion rénale la plus fréquente, quelle que soit la molécule (anti-CTLA-4 ou anti-PD-1) utilisée, soit comme résultat microscopique principal, soit comme une forme bénigne d'inflammation interstitielle associée à des lésions de nécrose tubulaire aiguë ou d'autres pathologies glomérulaires. Outre l'IRA, d'autres symptômes peuvent attirer l'attention (leucocyturie aseptique, hématurie, protéinurie tubulaire, voire acidose tubulaire). Le diagnostic repose sur la biopsie rénale, qui confirmera l'infiltration de l'interstitium rénal par des cellules inflammatoires, éosinophiles, avec dans 5 % des cas une atteinte granulomateuse.

Le délai de survenue de la NIA induite par les ICPI est variable, allant de 1 semaine [6] à 12 mois [7]. Cela contraste également avec les autres effets indésirables d'origine auto-immune. Par exemple, les effets dermatologiques apparaissent au cours des premières semaines, les endocrinopathies et l'atteinte hépatique, après 6 semaines environ, et les effets gastro-intestinaux, au-delà de 5 à 10 semaines [8].

En général, chez les patients sous anti-PD-1, le délai de survenue de l'IRA est plus long : médiane de 20 semaines (extrêmes : 10-56 semaines) avec le nivolumab seul et de 13,5 semaines (extrêmes : 8-18 semaines) avec le pembrolizumab seul qu'avec les anti-CTLA-4 (trémélimumab) ou en cas d'association ipilimumab + nivolumab (IRA après 9 semaines de traitement) [9].

Le traitement repose sur l'arrêt (transitoire) de l'immunothérapie couplé à la corticothérapie pour permettre une récupération complète ou partielle de la fonction rénale [4, 10].

Cependant, un petit nombre de patients peuvent nécessiter une dialyse à long terme. Un arrêt définitif du traitement est recommandé en cas de survenue d'une néphrotoxicité de grade 3-4 [11]. La réintroduction du traitement par ICPI reste controversée : elle peut être sans conséquence rénale ou être à l'origine d'une récurrence de l'IRA [4].

Les glomérulopathies

En plus de la survenue bien connue de NIA induites par les ICPI, plusieurs observations de toxicité glomérulaire sont rapportées sous forme de lésions glomérulaires minimes et de hyalinose segmentaire et focale dans une forme "collapsante", de glomérulopathies médiées par des complexes immuns (GN à dépôt de complexes

immuns, GN extramembraneuse, IgA, néphropathie lupique, vascularite, etc.) [7, 12].

Le délai de survenue est très variable, allant de 1 semaine à 18 mois. La symptomatologie clinique dépend du type histologique mais est néanmoins dominée par la survenue d'un syndrome néphrotique, associé ou non à une IRA. Le bilan immunologique peut s'avérer positif pour les facteurs antinucléaires, les anticorps anti-ADN ou les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Le pronostic rénal, habituellement favorable, est toutefois en lien avec le type histologique, le traitement instauré et le risque de récurrence non négligeable lors de la réintroduction. Le traitement est basé sur la corticothérapie et peut nécessiter une immunosuppression (rituximab dans le cadre d'une GN pauci-immune), voire des échanges plasmatiques (microangiopathie thrombotique, GN nécrosante).

Les atteintes vasculaires

Des cas de vascularite ont été rapportés avec tous les ICPI disponibles. La vascularite des gros vaisseaux et la vascularite du système nerveux sont les plus couramment signalées, mais des cas de vascularite touchant des moyens et des petits vaisseaux ont également été observés.

Il n'y a eu que de rares cas de GN et de vascularite rénale associées à un ICPI incluant des GN pauci-immunes parfois nécrosantes avec ou sans ANCA. Le délai entre l'instauration du traitement par ICPI et la survenue de la vascularite est compris entre 2 semaines et 24 mois. À l'exception des formes légères, le développement d'une vascularite pendant le traitement par ICPI nécessite un arrêt temporaire ou permanent de ce dernier [13]. Un cas d'IRA consécutif à une artérite interlobulaire et juxtaglomérulaire granulomateuse non caséuse induite par l'ipilimumab a été rapporté [14].

Les dysnatrémies

Hyponatrémie

Un cas d'hyponatrémie sévère (117 mmol/L) au cours d'une IRA (créatinine sérique : 2,48 mg/dL) après la 1^{re} perfusion de nivolumab 3 mg/kg a été rapporté. Le diagnostic de néphrite immunitaire a été retenu (biopsie du rein non réalisée), et le patient a été traité par prednisone. Après 2 semaines de corticostéroïdes, la créatinine sérique s'est normalisée (0,91 mg/dL), ainsi que la natrémie (134 mEq/L) [15].

DOSSIER

Hypernatrémie

Une hypernatrémie révélant un diabète insipide central sur atteinte hypophysaire postérieure a été rapportée sous un anti-PD-L1, l'avélumab [16], et sous anti-CTLA-4 [17]. Dans le premier cas, le patient a développé un diabète insipide central 3 mois après le début du traitement par l'avélumab. L'évolution a été favorable après 6 semaines de traitement par desmopressine et l'arrêt de l'avélumab [16].

Rejet de greffe de rein

Le traitement par IPCI chez le patient greffé rénal et atteint de cancer soulève des inquiétudes quant au développement du rejet. La littérature mentionne un rejet rénal chez 1 patient exposé à l'ipilimumab seul sur 3 et chez 8 patients traités par un inhibiteur de la PD-1 sur 14 [12]. Trois cas de rejet associés à un anti-PD-1 avaient déjà été exposés à l'ipilimumab avec une bonne tolérance. Le rejet a également été observé chez un patient traité par une association médicamenteuse [12]. Le délai du rejet variait de 1 à 8 semaines et a conduit dans la plupart des cas à la perte du greffon (inefficacité du traitement par bolus de corticoïdes + arrêt du médicament). Le mécanisme potentiel de rejet cellulaire aigu est la réactivation de lymphocytes T spécifiques de l'antigène de greffe. Bien que les données soient limitées, davantage de rejets liés au blocage de PD-1 suggèrent un rôle de ce dernier dans l'établissement et le maintien de la tolérance dans les tissus périphériques par rapport à CTLA-4, qui est principalement impliqué dans l'activation initiale des cellules T dans les ganglions lymphatiques.

Bilan rénal recommandé

Sur la base de la variété des pathologies rénales observées au cours de l'immunothérapie, il est recommandé de pratiquer :

- ✓ un bilan à l'instauration comprenant créatininémie, protéinurie, sédiment urinaire :
- une leucocyturie ($> 10\,000$ GB/mL) aseptique est en faveur d'une atteinte tubulo-interstitielle, mais son absence ne l'exclut pas,
- une hématurie microscopique ($> 10\,000$ GR/mL), a fortiori lorsqu'elle est associée à une protéinurie, doit faire rechercher une atteinte glomérulaire,
- une élévation de la créatinine, même de grade 1 (soit de 25-30 $\mu\text{mol/L}$), doit alerter sur une possible toxicité ;

- ✓ un bilan immunologique incluant FAN, anticorps anti-ADN natif ;
- ✓ une biopsie rénale chez les patients atteints d'une IRA de grade ≥ 2 et chez ceux ayant une protéinurie inexpliquée > 1 g/L.

Gestion suggérée des toxicités rénales

Le recours aux IPCI est de plus en plus fréquent dans le cancer, et les effets indésirables rénaux qu'ils induisent méritent d'être bien connus. La détection précoce de ces événements réversibles est la clé du succès de leur gestion. Les recommandations de la Société américaine du cancer pour la prise en charge de l'IRA imputable à cette classe thérapeutique [18] sont :

- ✓ IRA de grade 1 ($1,5 \times < \text{Creat} < 2 \times$ à l'inclusion) :
 - arrêt de la molécule,
 - quantification de la protéinurie et de la créatininémie tous les 3 à 7 jours ;
- ✓ IRA de grade 2 ($2 \times < \text{Creat} < 3 \times$ à l'inclusion) :
 - arrêt de la molécule,
 - avis néphrologique avec quantification de la protéinurie et de la créatininémie tous les 3 à 7 jours,
 - corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/j, majoré à 1-2 mg/kg/j et/ou bolus de méthylprednisolone en l'absence d'amélioration après 1 semaine, et réduction progressive pour arrêt en 4 à 6 semaines) ;
- ✓ IRA de grade 3 ($\text{Creat} > 3 \times$ à l'inclusion) :
 - arrêt définitif de la molécule,
 - avis néphrologique impératif, pouvant conduire à la réalisation d'une biopsie,
 - corticothérapie (1-2 mg/kg/j et/ou bolus de méthylprednisolone ;
 - ✓ si grade > 2 après 1 semaine de stéroïdes : un traitement immunosuppresseur (azathioprine, cyclophosphamide, rituximab, acide mycophénolique, infliximab) peut être indiqué en association avec la corticothérapie.

L'utilisation de glucocorticoïdes représente l'essentiel du traitement des effets indésirables liés au système immunitaire. Globalement, le pronostic est excellent, et, le plus souvent, la récupération complète est obtenue. En cas de persistance de l'atteinte rénale malgré la corticothérapie, des immunosuppresseurs doivent être prescrits. Après la résolution des événements ou leur amélioration, un nouveau traitement par ICPI devrait être proposé chaque fois que cela est possible, en raison de leur activité clinique impressionnante, même si le risque de rechute à la réintroduction de l'agent causal ou lors de la prescription d'une autre molécule existe.

Conclusion

Les cliniciens doivent être conscients de ces complications rénales graves. Une détection précoce et une surveillance rénale clinique étroite sont essentielles pour une prise en charge réussie. Une discussion pluridisciplinaire est nécessaire pour peser les risques et les avantages d'une reprise de l'immunothérapie

chez les patients ayant développé une néphrotoxicité. Chez le patient transplanté rénal atteint d'un cancer, l'ipilimumab semble mieux toléré que les antagonistes de PD-1 quant au risque de rejet, mais les données actuelles sont limitées.

Dans tous les cas, les patients doivent être surveillés de près si l'immunothérapie doit être maintenue ou réintroduite.

■ H. Izzedine déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Champiat S et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-74.
2. Manohar S et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(1):108-17.
3. Wanchoo R et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol* 2017;45(2):160-9.
4. Cortazar FB et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016;90(3):638-47.
5. El Bitar S et al. Renal tubular acidosis an adverse effect of PD-1 inhibitor immunotherapy. *Case Rep Oncol Med* 2018;2018:8408015.
6. Jolly EC et al. Anti-CTLA-4 (CD 152) monoclonal antibody-induced autoimmune interstitial nephritis. *NDT Plus* 2009;2(4):300-2.
7. Izzedine H et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12(1):81-8.
8. Weber JS et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119(9):1675-82.
9. Mamlook O et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):2.
10. Shirali AC et al. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 2016;68(2):287-91.
11. Spain L et al. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60.
12. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of cancer immunotherapies: past, present and future. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(8):2039-52.
13. Gallan AJ et al. Renal vasculitis and pauci-immune glomerulonephritis associated with immune checkpoint inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2019;74(6):853-6.
14. Lemoine M et al. Ipilimumab-induced renal granulomatous arteritis: a case report. *BMC Nephrol* 2019;20(1):366.
15. Vandiver JW et al. Severe hyponatremia and immune nephritis following an initial infusion of nivolumab. *Target Oncol* 2016;11(4):553-6.
16. Zhao C et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(2):365-9.
17. Dillard T et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary* 2010;13(1):29-38.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1. 2018, February 14. Disponible sur : <http://www.omedid-idf.fr/wp-content/uploads/2018/05/NCCN-2018-Reco-EI-immunotherapies.pdf>